



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Rim e doença de células falciformes

Alexandra Isabel Viseu Silva

MARÇO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Rim e doença de células falciformes

Alexandra Isabel Viseu Silva

Orientador:

Dr. José Paulo Alves Pinheiro Calhau

MARÇO'2017

Resumo

A doença de células falciformes, também designada por drepanocitose, é uma doença genética de transmissão autossômica recessiva, com vários genótipos, todos eles contendo pelo menos um gene para a hemoglobina S. Afeta milhões de pessoas, sobretudo as populações de origem africana e mediterrânea.

É uma doença multissistêmica, sendo o rim um órgão frequentemente lesado, com disfunção renal glomerular e tubular. O envolvimento renal é mais frequente e grave nos indivíduos com as variantes HbSS e HbS/ β^0 talassemia. Excetua-se o carcinoma medular renal que apresenta maior incidência nos portadores de traço drepanocítico.

A nefropatia da drepanocitose inicia-se precocemente na infância e apresenta uma fisiopatologia diversificada, em que a hiperfiltração glomerular ocorre logo no primeiro ano de vida e a (micro)albuminúria é um marcador sensível e precoce de glomerulopatia. Investigações recentes têm identificado múltiplos biomarcadores envolvidos na sua fisiopatologia e na associação com a disfunção renal, como uma forma de diagnóstico precoce. O comprometimento da capacidade de concentração urinária é também uma manifestação inicial e a disfunção do túbulo contornado distal traduz-se por uma diminuição da excreção do potássio e da capacidade de acidificação da urina.

A utilização terapêutica de hidroxiureia e de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ao reduzir a progressão da albuminúria, tem-se revelado muito importante no prognóstico da doença renal crônica. Prossegue investigação humana com vista à futura utilização de drogas que atuam em aspetos-chave da complexa fisiopatologia da nefropatia da drepanocitose.

Os fatores mais preditivos de evolução para insuficiência renal crônica nos adultos com HbSS incluem hipertensão arterial, proteinúria, anemia grave, hematúria e dose cumulativa de anti-inflamatórios não esteróides. A incidência de insuficiência renal crônica terminal é muito pequena na idade pediátrica. O prognóstico do carcinoma medular renal é mau, com sobrevida quase sempre inferior a um ano.

Palavras-chave: doença de células falciformes · nefropatia da drepanocitose · doença renal crônica · proteinúria · carcinoma medular renal

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Sickle cell disease, also called sickle cell disease, is a genetic disease of autosomal recessive transmission, with several genotypes, all of which contain at least one gene for hemoglobin S. It affects millions of people, especially populations of African and Mediterranean origin.

It is a multisystemic disease, the kidney being a frequently injured organ with glomerular and tubular renal dysfunction. Renal involvement is more frequent and severe in individuals with the HbSS and HbS/ β^0 thalassemia variants. Renal medullary carcinoma presents a higher incidence in patients with sickle cell trait.

Sickle cell nephropathy begins early in childhood and presents a diversified pathophysiology, in which glomerular hyperfiltration occurs as early as the first year of life and (micro) albuminuria is a sensitive and early marker of glomerulopathy. Recent investigations have identified multiple biomarkers involved in its pathophysiology and association with renal dysfunction as a form of early diagnosis. Impaired urinary concentration is also an early manifestation, and dysfunction of the distal convoluted tubule results in decreased potassium excretion and urinary acidification capacity.

The therapeutic use of hydroxyurea and angiotensin converting enzyme inhibitors, by reducing the progression of albuminuria, has been very important in the prognosis of chronic kidney disease. Human research is continuing with a view to the future use of drugs that play a key role in the complex pathophysiology of sickle cell nephropathy.

The most predictive factors of evolution for chronic renal failure in adults with HbSS include arterial hypertension, proteinuria, severe anemia, hematuria and cumulative dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The incidence of end-stage chronic renal failure is very small in the pediatric age. The prognosis of renal medullary carcinoma is poor, with survival almost always less than one year.

Keywords: sickle cell disease · sickle cell nephropathy · chronic kidney disease · proteinuria · renal medullary carcinoma

The final work expresses the opinion of the author and not of the FML.

Lista de siglas, abreviaturas e acrónimos

AINE	Anti-inflamatório não esteróide
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALK	Anaplastic lymphome kinase
APOL1	Apoliproteína L1
ARA	Antagonista do recetor da aldosterona
AST	Aspartate aminotransferase
AVC	Acidente vascular cerebral
CG	Fórmula de Cockcroft-Gault
CKD-EPI	Fórmula de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMR	Carcinoma medular renal
CO	Monóxido de carbono
CVO	Crise vaso-oclusiva
C3	Fator C3 do complemento
DCF	Doença de células falciformes
DRC	Doença renal crónica
EPO	Eritropoietina
EUA	Estados Unidos da América
GED	Glomerulopatia específica da drepanocitose
GMP	Glomerulonefrite membranoproliferativa
GMT	Glomerulopatia microangiopática trombótica
GSF	Glomeruloesclerose segmentar focal
Hb	Hemoglobina
HO-1	Heme oxygenase-1
HTA	Hipertensão arterial
HU	Hidroxiureia
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
Ig	Imunoglobulina
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
IRC	Insuficiência renal crónica
IU	Infeção urinária
JSCCS_GFR	Jamaica Sickle Cell Cohort Study GRF Equation

KDOQI	National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative's
KIM-1	Kidney injury molecule-1
LDH	Lactate dehydrogenase
LDL	Low density lipoprotein
LRA	Lesão renal aguda
L-FABP	Liver-type fatty acid binding protein
MAU	Microalbuminúria
MDRD	Fórmula Modification of Diet in Renal Disease
MHY9	Myosin heavy chain 9
NAG	N-acetyl-b-d-glucosaminidase
ND	Nefropatia da drepanocitose
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NO	Óxido nítrico
NP	Necrose papilar
PG	Prostaglandina
RBP	Retinol binding protein
SN	Síndrome nefrótico
STA	Síndrome torácico agudo
sFLT-1	Soluble FMS-like tyrosine kinase-1
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF- β	Transforming growth factor- β
VLDL	Very low density lipoprotein
⁵¹ CrEDTA	Chromium-51 labeled ethylenediamine tetraacetic acid
^{99m} TcDTPA	Technetium-99m labeled diethylenetriaminepentaacetic acid

Índice

Introdução	8
Epidemiologia	9
Genética	10
Patogénese e histopatologia	11
Aspetos clínico-laboratoriais	20
Terapêutica	30
Prognóstico	33
Agradecimento	34
Bibliografia	35

Introdução

A doença de células falciformes (DCF), também designada por drepanocitose, é uma das doenças monogénicas mais graves e comuns e a hemoglobinopatia estrutural mais frequente no mundo. Resulta da presença de hemoglobina S (HbS) – uma Hb mutada, por substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia β da globina; a β -globina é uma componente *major* da Hb adulta e integra um grupo de genes envolvido no transporte de oxigénio. A DCF é uma doença genética, com vários genótipos, todos eles contendo pelo menos um gene para a HbS.^{1,2,3}

Todos os doentes homozigóticos, e os heterozigóticos compostos, apresentam manifestações clínicas de DCF. Em resultado da estrutura anormal, a HbS polimeriza e precipita dentro do eritrócito em ambientes com baixa concentração de oxigénio, o que causa a sua rigidez e distorção, conferindo-lhe a forma de foice e determinando dois processos patogénicos principais: a vaso-oclusão e a hemólise; o primeiro associa-se a isquemia tecidular e a hemólise resulta em anemia e em ativação endotelial e vasculopatia.^{1,2,4}

A forma mais comum e mais grave é a homozigótica (HbSS); o segundo fenótipo mais grave é o $S\beta^0$ talassemia e os indivíduos com as formas SC e $S\beta^+$ talassemia apresentam-se geralmente com fenótipos mais ligeiros. A DCF é uma doença multissistémica, associada a episódios agudos e a lesão orgânica progressiva, em que praticamente todos os órgãos podem ser afetados com múltiplas complicações, comuns nestes indivíduos: crises dolorosas, síndrome torácico agudo (STA), infeção (principalmente por bactérias capsuladas, devido à autodestruição esplénica e consequente asplenia funcional), retinopatia e acidente vascular cerebral.^{2,3,4}

O rim é um órgão muito suscetível de lesão na DCF, frequentemente envolvido no decurso desta doença, o que contribui para a sua morbilidade e mortalidade. A nefropatia da drepanocitose (ND) é, portanto, uma complicação frequente e a falência renal constitui uma causa importante e não negligenciável de mortalidade. A disfunção renal atinge as funções glomerular e tubular, pelo que a apresentação clínica pode ser muito variada, com um início em regra após os seis meses de idade.^{2,5}

Neste trabalho pretende efetuar-se uma revisão dos aspetos mais relevantes e atuais da epidemiologia, genética, patogénese, clínica, terapêutica e prognóstico da ND.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos da América (EUA), a DCF é a doença genética mais frequentemente identificada no programa nacional de *screening* neonatal, ocorrendo em 1:2.647 nascimentos (1:396 nos afro-americanos, 1:36.000 nos hispânicos); cerca de 90.000 cidadãos norte-americanos são afetados pela doença, com a seguinte distribuição étnica: 90% afroamericanos, 10% hispânicos. Estes valores representam obviamente apenas uma pequena fração da sua expressão planetária, avaliada em milhões de pessoas por todo o mundo, sobretudo as populações de origem africana e mediterrânica, sendo mais prevalente nos países africanos – nomeadamente na África subsaariana – e também noutras áreas ou países onde a malária é endémica, tais como Grécia, Turquia e Índia. Estimam-se em 312.000 o número anual de recém-nascidos com HbSS.^{2,6,7}

O envolvimento renal não é igual em todos os genótipos anteriormente enunciados, sendo mais frequente e grave nos indivíduos com as variantes HbSS e HbS/ β^0 talassemia do que nas outras hemoglobinopatias combinadas ou nos portadores de traço drepanocítico. Excetua-se o carcinoma medular renal (CMR) que apresenta maior incidência neste último grupo quando comparado com o grupo SS (46:1 nos EUA).^{2,8,9}

Nas formas homozigóticas, a prevalência de proteinúria é de 20-30% e de diminuição da função renal de 5-30%. Nas formas de drepanocitose combinada, a prevalência de albuminúria e/ou proteinúria tem sido avaliada em 8-30% e a diminuição de função renal em 6%. Os doentes com hipertensão arterial (HTA), proteinúria nefrótica, hematúria, anemia grave e hiperfiltração são os maiores candidatos a evoluir para insuficiência renal. A DCF é a causa de menos de 1% dos novos casos de insuficiência renal crónica (IRC) terminal nos EUA.⁸

Nos doentes com DCF, o compromisso renal começa precocemente na infância, e progride na idade adulta. A falência renal – definida como subida irreversível da creatinina sérica – pode eventualmente desenvolver-se no adulto jovem com HbSS e algo mais tarde nos doentes com HbSC. Os doentes com IRC e DCF têm sobrevida substancialmente menor que os indivíduos sem DCF, independentemente do recurso a diálise ou transplante. A esperança média de vida, após o diagnóstico de IRC terminal, é de quatro anos. Cerca de 40% dos doentes que iniciam diálise não sobrevive mais de 20 meses.^{1,8,9}

O peso global da DCF está em crescendo, e assim previsivelmente continuará.¹⁰

Genética

A DCF tem transmissão autossômica recessiva.⁷

Descrevem-se diversos genótipos, com comportamentos fenotípicos diferenciados: Traço falciforme – heterozigótico para HbS e HbA (proporção de HbS/HbA de 40/60); é clinicamente assintomático. Genótipo HbSS – homozigótico para HbS (proporção de HbS/HbA de 100/0); apresentam fenótipo moderado a grave e diminuição da sobrevida. Genótipo HbS/ β^0 talassemia – heterozigótico para HbS e β^0 talassemia (proporção de HbS/HbA de 100/0); é clinicamente indistinguível da HbSS. Genótipo HbS/ β^+ talassemia – heterozigótico para HbS e β^+ talassemia (proporção de HbS/HbA de 60/40); apresentam fenótipo leve a moderado, com anemia ligeira e presença pouco frequente de outros sintomas. Genótipo HbSC – heterozigótico para HbS e HbC (proporção HbS/HbA de 50/0) e presença de 50% de HbC; apresentam, tal como o anterior, fenótipo leve a moderado. Existem outros genótipos, que combinam diferentes Hb, mas que são extremamente raros.¹

A genética tem um papel importante na ND. Vários estudos encontraram uma relação entre dois polimorfismos dos genes da apoliproteína L1 (APOL1) e da myosin heavy chain 9 (MHY9) e o desenvolvimento de doença renal crónica (DRC) em indivíduos com origem africana; a incidência dos polimorfismos do gene APOL1 está aumentada nestes indivíduos, por conferir alguma resistência contra a infeção provocada pelo género tripanossoma (doença do sono), um processo semelhante ao que ocorre para o gene HbS e a malária; estes polimorfismos genéticos não são suficientes, por si só, para causar disfunção renal mas, no entanto, o risco aumenta substancialmente quando associados a infeção por vírus da imunodeficiência humana ou a diabetes mellitus, aumentando o risco de proteinúria e de diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). A disfunção renal e o consequente desenvolvimento de DRC, são também influenciados por dois modificadores genéticos *major* da DCF: a Hb fetal (HbF) e o genótipo da α -globina; os doentes com HbF muito baixa têm maior probabilidade de evoluir para DRC e outras complicações da DCF.^{2,8}

Estudos genómicos focaram-se nos diferentes sub-fenótipos da DCF e identificaram vários polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que desempenham um papel importante no desenvolvimento da disfunção renal, como por exemplo, os genes que participam na via TGF β /BMP. No entanto, ainda se desconhece se estes polimorfismos genéticos têm algum significado clínico.²

Patogénese e histopatologia

A ND inicia-se na infância e continua pela idade adulta. A fisiopatologia é complexa. Múltiplas investigações vêm-se dedicando à sua compreensão e interpretação, nomeadamente através do recurso nas últimas décadas a experimentação animal com ratos transgénicos que expressam a Hb “drepanocítica”.

Na DCF, o meio ácido, hipóxico e hiperosmolar da medula renal provoca a deformação dos eritrócitos nos capilares *vasa recta*. Os eritrócitos deformados provocam um aumento da viscosidade sanguínea que leva à oclusão vascular, isquemia tecidual e enfartes das células tubulares renais. A destruição medular renal subsequente é responsável pelas alterações da capacidade de concentração urinária – a primeira manifestação do envolvimento renal na ND.¹

A isquemia medular desencadeia a libertação de substâncias vasodilatadoras – prostaglandinas (PG) e óxido nítrico (NO) – responsáveis por um maior fluxo sanguíneo nas artérias renais e pelo aumento da TFG. Nos indivíduos com DCF, os níveis de PGF2 α estão diminuídos, o que favorece a ação da PGE2 – uma PG vasodilatadora, responsável pela manutenção dos níveis da TFG, apesar da lesão renal progressiva.¹

Relativamente ao NO, sabe-se que é uma substância vasodilatadora que provoca diminuição do tónus vascular com consequente aumento do fluxo de sangue. No entanto, o seu papel ainda não foi investigado em humanos com drepanocitose, apenas em modelos de ratinhos transgénicos. As investigações mostraram que estes ratinhos apresentam níveis elevados de NO e de TFG. Além disso, observou-se também um aumento significativo dos níveis de óxido nítrico sintetase constitutiva (NOSIII), presente nos túbulos renais proximais, e de óxido nítrico sintetase indutiva (NOSII), localizada na cápsula de Bowman, mesângio e túbulos distais e coletores do córtex e da medula. Estas enzimas produzem espécies reativas de oxigénio (ERO), como o peroxinitrito, que está aumentado nos ratinhos com a doença e que desempenham um papel importante na apoptose das células tubulares em condições de hipóxia. Ao inibir a atividade da NOSII, ou eliminar o peroxinitrito, observa-se uma redução da apoptose destas células. Conclui-se, então, que o NO tem um papel importante na progressão da nefropatia, e que não está apenas relacionado com a hiperfiltração glomerular.¹

A hiperfiltração glomerular observa-se em crianças muito jovens com DCF, logo no primeiro ano de vida, e aumenta até aproximadamente aos 20 anos, quando começa a diminuir, mesmo que ainda apresente valores considerados supranormais.¹¹

Os mecanismos que explicam a origem da hiperfiltração glomerular têm sido multiplamente analisados na literatura, desde o trabalho pioneiro de Etteldorf *et al.* (1952). É consensual que existe um aumento do fluxo sanguíneo renal que se observa nestes doentes, quando comparados com indivíduos saudáveis. Como consequência deste aumento de fluxo de sangue e de uma ligeira diminuição da pressão arterial média, a resistência vascular renal diminui significativamente. A libertação de PGs e o aumento do NO em resposta à hipóxia também contribuem para o aumento do fluxo sanguíneo renal. Esta interpretação é apoiada pelos resultados da utilização de indometacina (um inibidor das PGs), que reduz a TGF nos doentes com DCF, mas não tem qualquer efeito nos indivíduos normais.^{1,2}

Por outro lado, a anemia hemolítica crónica, ao aumentar o débito cardíaco poderá desempenhar também um papel (ainda que secundário) no aumento da filtração glomerular. No entanto, a hemólise em si parece contribuir significativamente para a hiperfiltração através do mediador heme oxigenase-1 (HO-1), uma enzima libertada ao nível das células tubulares e intersticiais. A sua expressão está aumentada nas células endoteliais de indivíduos com DCF. Esta enzima é responsável pela degradação do heme e a sua conversão em biliverdina com libertação de ferro e monóxido de carbono (CO). Tanto a biliverdina como o CO são agentes antioxidantes que vão atuar na vasculatura renal como vasodilatadores, aumentando o fluxo sanguíneo renal e consequentemente a TFG.²

Atualmente, considera-se que a hiperfiltração glomerular é, tal como observado noutras doenças como a nefropatia diabética, o primeiro evento que leva ao desenvolvimento de DRC na ND. No entanto, é ainda desconhecido o motivo pelo qual apenas alguns indivíduos com drepanocitose desenvolvem DRC, incluindo IRC terminal, apesar da hiperfiltração glomerular ser um achado universal nestes doentes. Permanece pois ainda incerto se a hiperfiltração é realmente determinante no desenvolvimento de proteinúria, glomeruloesclerose e da DRC. Mas, uma vez que a DRC na DCF é precedida por hiperfiltração e proteinúria, é sensato admitir que aqueles processos fisiopatológicos que conduzem à hiperfiltração glomerular desempenham um papel direto na patogénese da disfunção renal. Desta forma, pensa-se que uma hiperfiltração prolongada resulta em lesão renal e no desenvolvimento de proteinúria, responsáveis pela evolução para glomeruloesclerose e redução da filtração glomerular.^{1,2,12}

Um modelo de ND encontra-se sumariamente ilustrado na Figura 1.

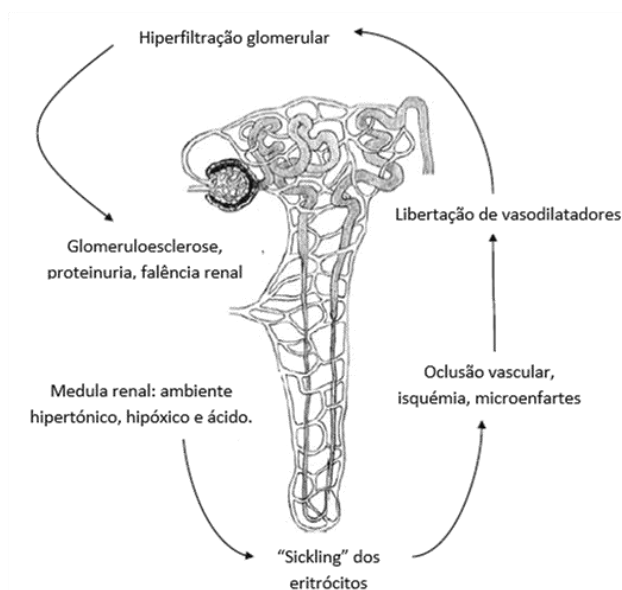


Figura 1. Esquema ilustrativo do modelo fisiopatológico da nefropatia da drepanocitose¹

A hemólise crónica parece ter impacto na estrutura e função renais, mas a literatura não é consensual a este respeito. Alguns estudos referem que a hemoglobinúria – sequelar à hemólise – está independentemente associada à DRC e à sua progressão, mas outros concluem que a hemoglobinúria é um preditor mais forte de DRC que os marcadores de hemólise (como a LDH, AST e reticulócitos), sugerindo que a hemoglobinúria pode ter impacto importante na lesão renal nestes doentes.²

Fatores hemodinâmicos podem também desempenhar um papel na ND. O sistema intra-renal da renina-angiotensina e aldosterona – ainda não estudado na ND – pode ser também importante na sua patogénese. Medicamentos utilizados na DCF, como os AINE, os opióides, podem também causar dano renal.^{1,2}

A incapacidade de obter uma concentração máxima de urina é uma manifestação inicial da ND. Os micro enfartes nos *vasa recta* danificam as células e, consequentemente, diminuem a capacidade de reabsorção de água. O defeito na concentração urinária foi inicialmente atribuído a perda dos nefrónios justa-medulares profundos mas, o facto de estar presente desde o primeiro ano de idade nos homozigóticos, sugere que esse fenómeno não é a única explicação plausível para a hipostenúria. Os indivíduos com HbF mais elevada são capazes de concentrar melhor a urina, o que suporta a teoria de que a polimerização da Hb (processo atenuado pela HbF) causa destruição na medula renal.^{1,2,13}

A disfunção do túbulo contornado distal traduz-se por uma diminuição da excreção do potássio e da capacidade de acidificação da urina.⁷

A hipercaliémia não está presente na maioria dos doentes com DCF que têm uma boa função renal. No entanto, quando são expostos a fatores que alteram a excreção de potássio, como desidratação, medicamentos (IECA, beta-bloqueantes, diuréticos poupadores de potássio), elevada ingestão de potássio, ou quando se verifica diminuição da função renal, a hipercaliémia pode tornar-se evidente.¹³

A acidificação da urina depende de um processo ativo de manutenção de um gradiente de prótons de H^+ entre as células tubulares e o lúmen, e que é danificado em situações de isquemia medular e hipóxia, produzindo uma urina menos ácida. No entanto, este problema apenas se torna clinicamente detetável perante um fator que o potencie, como ingestão de ácido, desidratação ou rabdomiólise.⁸ Estes defeitos podem levar a uma forma de acidose tubular renal distal. No passado, considerava-se que esta acidose era incompleta, uma vez que os doentes com DCF tinham níveis de bicarbonato normais. No entanto, estudos recentes concluíram que a acidose metabólica pode ser mais frequente do que anteriormente admitido, e que o mecanismo que leva a acidose está relacionado com defeitos da amoniogénese e não com a excreção de hidrogénio. Será importante ainda assinalar que todas as situações de acidose metabólica no doente com DCF, secundárias a disfunção tubular, mesmo que ligeiras, podem contribuir para o processo de falciformização com agravamento da hemólise.²

A reabsorção ativa de sódio é a principal função do túbulo contornado proximal, local onde outras substâncias são também reabsorvidas (potássio, cloro, bicarbonato, fosfato, glicose e aminoácidos) e algumas eliminadas, nomeadamente a creatinina. Na ND, a função do túbulo proximal está anormalmente elevada manifestando-se, principalmente, através de hiperfosfatémia e aumento da depuração de creatinina e de ureia. A excreção aumentada de creatinina contribui para a sobrestimação dos valores da TFG. Vários estudos concluíram que o aumento da excreção da proteína de ligação do retinol e da $\beta 2$ -microglobulina estavam associadas à disfunção tubular proximal nos doentes com DCF. Estas duas proteínas de baixo peso molecular são filtradas no glomérulo e reabsorvidas no túbulo proximal; a sua presença na urina constitui uma forma útil e sensível de monitorizar a disfunção tubular no decurso da doença renal. A disfunção tubular proximal ocorre maioritariamente em jovens com DCF e pode ser independente de lesão glomerular pré-existente.^{2,8,14}

No diagrama seguinte (Figura 2) apresenta-se de forma mais pormenorizada a fisiopatologia da ND.

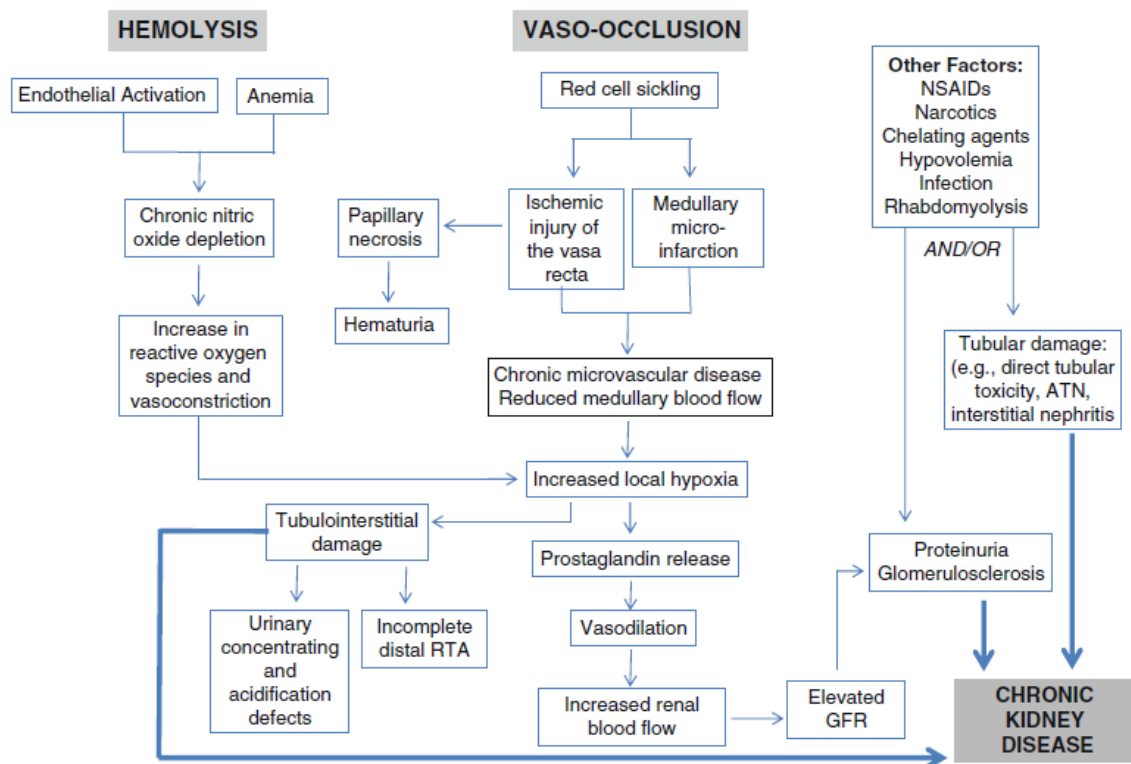


Figura 2. Diagrama que explica as diversas etapas que levam ao desenvolvimento da nefropatia na DCF²

Como se pode observar nas Figuras 1 e 2, a disfunção renal na drepanocitose pode afetar o glomérulo, as células tubulares e o interstício. As manifestações clínicas da ND, apresentadas mais adiante, são múltiplas e refletem o comprometimento de cada função específica do rim.

Na ND, estão descritos quatro padrões de lesão glomerular associada a proteinúria: glomerulosclerose segmentar focal (GSF), glomerulonefrite membranoproliferativa (GMP), glomerulopatia microangiopática trombótica (GMT) e glomerulopatia específica da drepanocitose (GED).^{2,15}

As lesões glomerulares ocorrem maioritariamente em doentes com elevada frequência de fenómenos vaso-oclusivos, por levarem a isquémia tecidular – a principal indutora destas alterações. O processo fisiopatológico que leva à disfunção glomerular inclui a hiperfiltração (com alargamento e hipertensão glomerulares), a ação da *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), da nitrotirosina e das *reactive oxygen species* que levam à apoptose das células medulares renais, e o aumento da expressão do fator de transcrição HIF-1 α – o principal regulador do gene de expressão hipóxica.¹⁵

A GSF – o padrão histológico mais frequentemente observado – é caracterizada pela adesão entre os capilares glomerulares e a cápsula de Bowman, com hialinose, vacuolização lipídica e células espumosas. De acordo com a classificação de Columbia, existem cinco variantes histológicas: celular, peri-hilar, colapsante, lesão apical, não específica. Na GSF associada à drepanocitose, as variantes mais frequentemente observadas são a peri-hilar, a lesão apical e a não específica (Figura 3). Para além destas lesões, é também possível observar nestes doentes a existência de fibrose intersticial. A imunofluorescência revela, nas áreas de esclerose, uma imunofixação irregular, principalmente para IgM, IgG, C3, e C1q.¹⁵

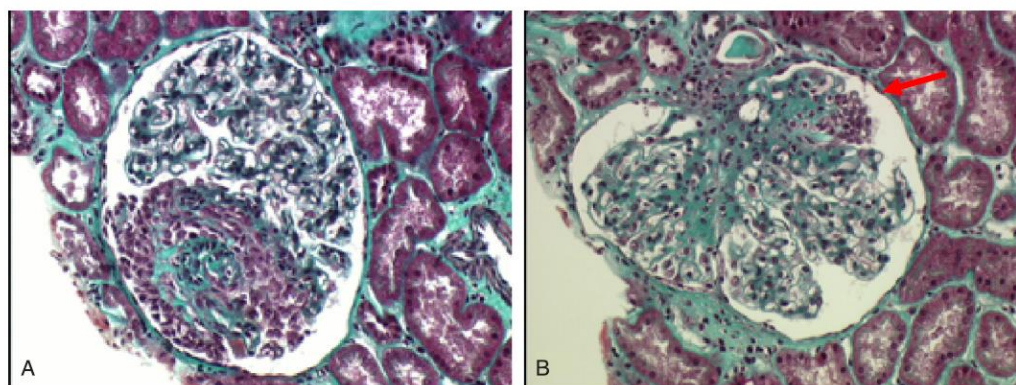


Figura 3. Glomeruloesclerose focal segmentar. (A) Variante não específica. (B) Localização peri-hilar caracterizada por uma área fibrosa segmentar circunscrita por vários podócitos.¹⁵

A GMP caracteriza-se por proliferação de células mesangiais e expansão mesangial com interposição e duplicação da membrana basal glomerular periférica (aspeto *tram-track*, Figura 4). Pode ser identificada isoladamente ou associada a GSF. Não se observam depósitos de imunocomplexos (C3, IgM, IgG, IgA) no mesângio ou nos capilares, uma característica da GMP associada à drepanocitose que a distingue da forma idiopática. Pensa-se que é causada por fragmentos de eritrócitos que se alojam na membrana basal.

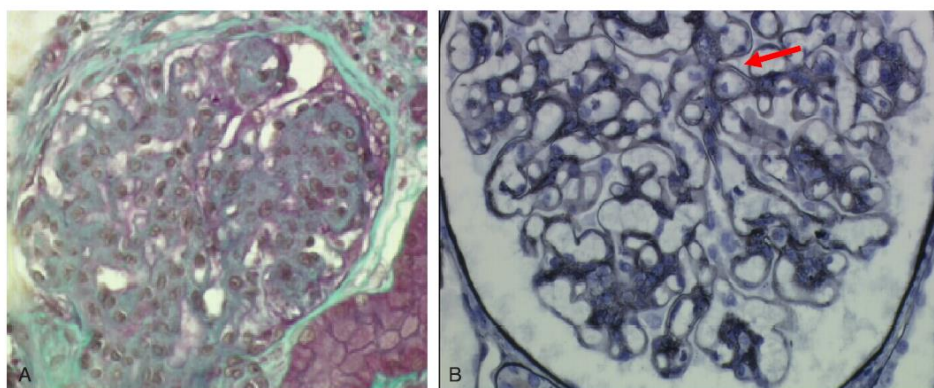


Figura 4. (A) Glomerulonefrite membranoproliferativa com expansão mesangial difusa associada à proliferação das células mesangiais. (B) Duplicação da membrana basal glomerular (aspeto *tram-track* – seta a vermelho).¹⁵

A púrpura trombótica trombocitopénica (anemia hemolítica microangiopática) é uma complicação rara na DCF, e que foi descrita no decurso de crises agudas. A GMT é caracterizada pelo espessamento da parede capilar, resultando numa obliteração focal do lúmen com replicação da membrana basal, mesangiólise focal ou trombose capilar (Figura 5). A imunofluorescência revela depósitos de fibrina apenas quando se verifica a presença de trombos.

Vários estudos demonstram uma associação entre a GMT e retinopatia.¹⁵

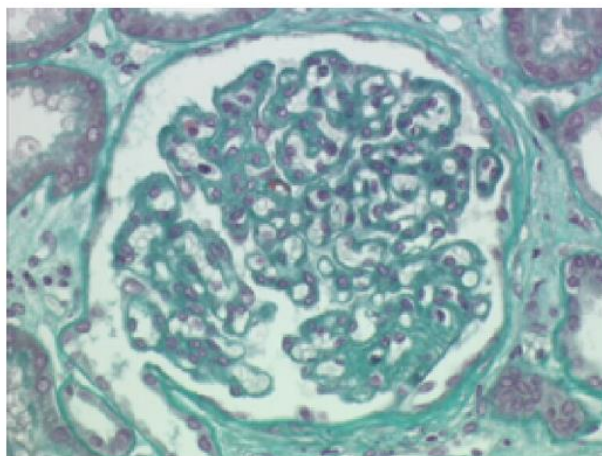


Figura 5. Glomerulopatia microangiopática trombótica caracterizada pelo espessamento dos capilares com edema das células endoteliais. Não se observam trombos.¹⁵

O padrão histológico da GED (Figura 6) – descrito nos estádios iniciais do comprometimento glomerular na DCF – consiste na hipertrofia glomerular, traduzida em glomérulos alargados com capilares dilatados e congestionados e na ausência de qualquer outro dos aspetos descritos na GSF, GMP e GMT.¹⁵

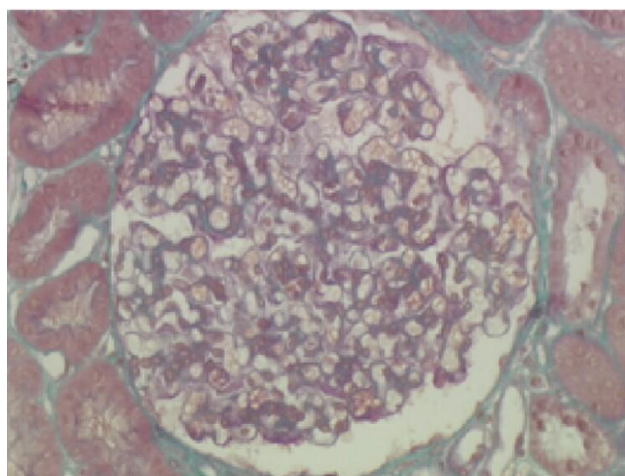


Figura 6. Glomerulopatia específica da drepanocitose.¹⁵

A isquemia medular e a hemólise podem ter grande impacto intersticial e tubular, com subsequente disfunção proximal e distal. Os fenômenos isquêmicos ocorrem devido à oclusão microvascular e que conduz a vaso-oclusão dos *vasa recta*. Como resultado da oclusão vascular, os *vasa recta* diminuem, os vasos medulares sobreviventes ficam dilatados, tortuosos e também obliterados, levando a fluxos de sangue diminuídos no parênquima renal e a um estado pró-inflamatório traduzido um maior fluxo local de leucócitos (Figura 7).²

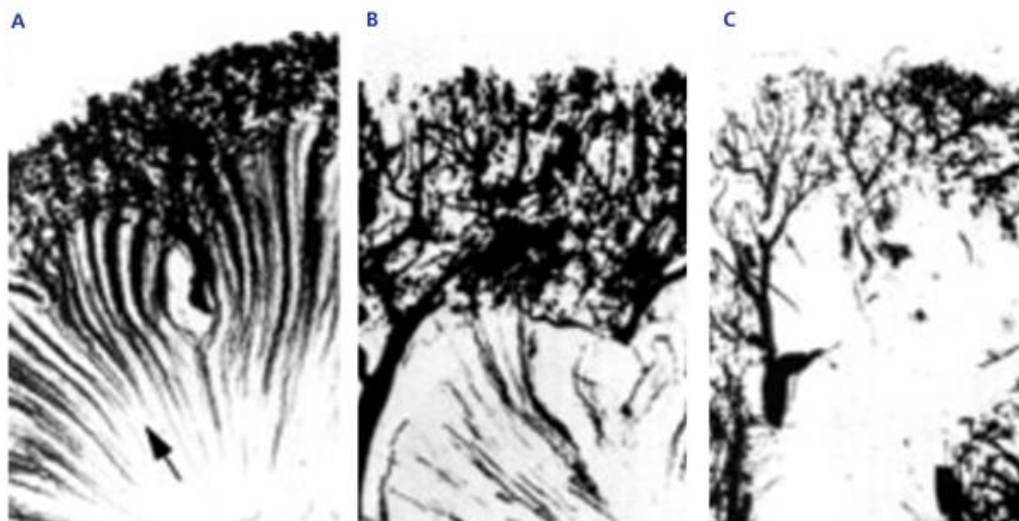


Figura 7. Microradiografias de rins de indivíduos (A) saudáveis, (B) com traço falciforme, (C) com drepanocitose. (A) *Vasa recta* são visíveis, numerosos e uniformes. (B) A vasculatura cortical está diminuída com os *vasa recta* diminuídos e distorcidos. (C) Diminuição considerável da vasculatura cortical e os *vasa recta* estão praticamente ausentes.⁸

Os episódios de isquemia podem levar a enfarte renal e a necrose papilar (NP). A polimerização da HbS e o processo de falciformização dos eritrócitos na medula renal provocam obstrução vascular e o extravasamento de eritrócitos. A NP manifesta-se pela visualização de tubos coletores íntegros entre áreas difusas de fibrose; após engurgitamento e dilatação iniciais, os *vasa recta* são destruídos e fibrosam; existe ainda evidência de pequenos e repetidos enfartes papilares, com alteração da microcirculação local.^{2,12}

O carcinoma de células renais – sétima neoplasia mais comum no mundo ocidental – tem diversas apresentações histológicas. A variante medular é uma neoplasia rara, e que aparece quase exclusivamente em jovens de raça negra portadores de drepanocitose. Admite-se que o tumor tem origem no epitélio calicial, na papila renal ou próximo dela. É típica a observação de extensas áreas de necrose, de desmoplasia do estroma e de células muito indiferenciadas. As células neoplásicas podem ter arquitetura sólida, reticular, tubular ou cribiforme, e apresentam nucléolos proeminentes e cromatina vesicular. A presença de metástases (fígado, pulmão e linfáticos locais) é frequente, particularmente no momento do diagnóstico.^{2,8,16}

Nos últimos anos, foram associadas ao CMR translocações do gene ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), recetor de tirosina cinase, com função de transmissão de sinal. Algumas destas translocações aconteceram em doentes jovens com traço falciforme, onde ocorreu fusão do gene ALK com o gene da vinculina (VCL), uma proteína de adesão da matriz extracelular à actina do citoesqueleto. A proteína de fusão VCL-ALK leva à disrupção da ligação do citoesqueleto com a matriz extracelular. Admite-se que a proteína de fusão VCL-ALK, apesar de rara, pode ser um acontecimento quase exclusivo dos doentes com traço falciforme. Estudos citogenéticos demonstraram um cariótipo complexo com a translocação t(2;10)(p23;q22) associada ao gene de fusão VCL-ALK. A presença desta proteína de fusão pode representar um subtipo de tumor com características diferentes do carcinoma medular clássico, pela presença da proteína INI-1 intacta e atividade proliferativa baixa no subtipo VCL-ALK. A identificação das translocações associadas ao ALK tem implicações terapêuticas, uma vez que existe um inibidor da proteína de fusão ALK – o crizotinib – com utilização aprovada para o adenocarcinoma do pulmão com o gene de fusão EML4-ALK. Assim, aquela identificação é muito importante, sendo possível que este subtipo de carcinoma medular possa vir a beneficiar desta terapêutica.¹⁶

Aspetos clínico-laboratoriais

Hiperfiltração glomerular

A hiperfiltração glomerular é, como já anteriormente referido, uma das alterações mais precoces associada à ND. Múltiplas investigações focaram-se no estudo da TFG nos doentes com DCF. É necessário, e de enorme utilidade, referir um achado comum a todos os estudos realizados: nesta patologia observam-se valores de TFG estimada diferentes dos medidos diretamente, pelo que as fórmulas usadas para o cálculo estimado não são fiáveis e podem ser indutoras de erro.¹¹

O valor de TFG acima do qual se define hiperfiltração glomerular varia de autor para autor. No entanto, na maioria dos estudos consideram-se valores superiores a 110ml/min/1.73m² se a TFG foi medida diretamente, ou superiores a 130ml/min/1.73m² (sexo masculino) ou a 140ml/min/1.73m² (sexo feminino) no caso de TFG estimada.¹⁷

A TGF estimada é calculada a partir de fórmulas pré-definidas que envolvem vários coeficientes. Existem múltiplas fórmulas para a sua determinação: CG (Cockcroft-Gault), MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), Cistatina C, e fórmula de Schwartz. A fórmula de Schwartz (TGF = altura x 0.55 / creatinina sérica, referida pela primeira vez em 1976, é a mais utilizada em idade pediátrica.¹⁸

Haymann *et al.* publicaram em 2010 um estudo realizado a 280 doentes (16-61 anos) homozigóticos para HbS, onde foram avaliados e comparados os valores estimados da TFG com os medidos diretamente através da depuração de isótopo radioativo ⁵¹CrEDTA. Concluíram que 66% dos doentes tinham TFG direta superior ao normal, enquanto que a TFG estimada superior ao normal se observou em 72% dos doentes pela fórmula MDRD, 45% dos doentes pela equação de Cockcroft e 62% dos doentes pela depuração de creatinina. Este estudo revelou que a equação MDRD se aproximou mais dos valores reais, apesar da sobrestimação apurada.¹⁷

Num outro estudo, realizado por Aygun *et al.* a 85 crianças (1-18 anos), comparou-se a TFG estimada através das fórmulas de Schwartz e da cistatina C plasmática, com os valores da TFG direta através da depuração do isótopo ^{99m}TcDTPA. Concluiu-se que a fórmula que apresentou melhor correlação com o cálculo direto da TFG foi a que utilizou a cistatina C plasmática.¹¹

Asnani *et al.*, num trabalho publicado recentemente, compararam a TFG medida com a TFG estimada a partir das equações de MDRD, CKD-EPI e de CG de uma população de 98 adultos

com HbSS. Apesar de até à data a equação MDRD ser a recomendada para o cálculo da TFG estimada, os seus resultados mostraram que a equação CKD-EPI revelou melhor correlação com a TFG medida diretamente. Os autores, oriundos da Universidade de West Indies – Jamaica, propuseram uma nova equação, específica para doentes com DCF, que parece ser mais fiável, pelo menos para os que têm TFG superior a 60ml/min/1.73m². A equação, designada Jamaica Sickle Cell Cohort Study GRF Equation (JSCCS_GFR) assenta no valor da creatinina sérica (mg/dL) e na altura, com um fator de conversão de 1.14 para o sexo feminino: $192,914.04 \times \text{creatinina sérica}^{-0.425} \times \text{altura}^{-1.533}$. Esta equação apresentou melhor correlação ($r=0,70$) com a TFG medida diretamente do que todas as restantes equações avaliadas neste estudo.¹⁹

Albuminúria

A albuminúria é um marcador sensível e precoce de glomerulopatia.⁷

Embora todos os doentes com DCF apresentem inicialmente uma TFG supranormal e tenham hiperfiltração glomerular, apenas uma parte desenvolve albuminúria significativa.²

Na avaliação quantitativa inicial da excreção proteica, pode utilizar-se a tira reativa de urina (vestígios: <0.3g/L; 1+: >0.3g/L e <1g/L; 2+: 1-3g/L; 3+: >3g/L e <20g/L; 4+: >20g/L). É importante ressaltar que numa urina de baixa densidade pode subavaliar-se a concentração proteica, ocorrendo o contrário com uma urina altamente concentrada (que pode falsamente revelar uma proteinúria até 1+). Uma determinação quantitativa mais rigorosa pressupõe uma coleção de urina de 24 horas e um valor expresso em mg/m²/dia, ou, o que é mais prático na idade pediátrica, uma amostra ocasional expressa numa relação proteína/creatinina.²

Na ND, a proteinúria inicia-se com microalbuminúria (MAU), definida como concentração de albumina urinária entre 30 e 299 mg/g de creatinina e, à medida que a lesão renal progride, pode evoluir para albuminúria (concentração urinária de albumina ≥ 300 mg/g de creatinina) ou para valores ainda superiores (proteinúria maciça). A proteinúria dita nefrótica corresponde a perda urinária superior a 40mg/m²/hora ou a 50mg/Kg/dia, cursa com hipoproteinémia (<5g/L), hipoalbuminémia (<2g/L), hiperlipidémia (colesterol total e LDL elevados, com triglicéridos e colesterol VLDL aumentados nos casos de hipoalbuminémia grave), e traduz-se clinicamente por edema, que pode ser generalizado.^{2,20}

A MAU está presente desde a idade pediátrica, mas geralmente não antes dos sete anos. Mais de 20% das crianças com DCF têm MAU, valor que se eleva para 46% entre os 10 e os 18 anos.

A idade é a única variável significativamente associada à MAU, sendo que as crianças mais velhas apresentam maiores valores de albuminúria.¹

No entanto, esta associação apenas se confirma nos doentes homozigóticos para HbS ou com genótipo HbS β^0 , não estando presente nos genótipos HbSC e HbS β^+ (Figura 8).²¹

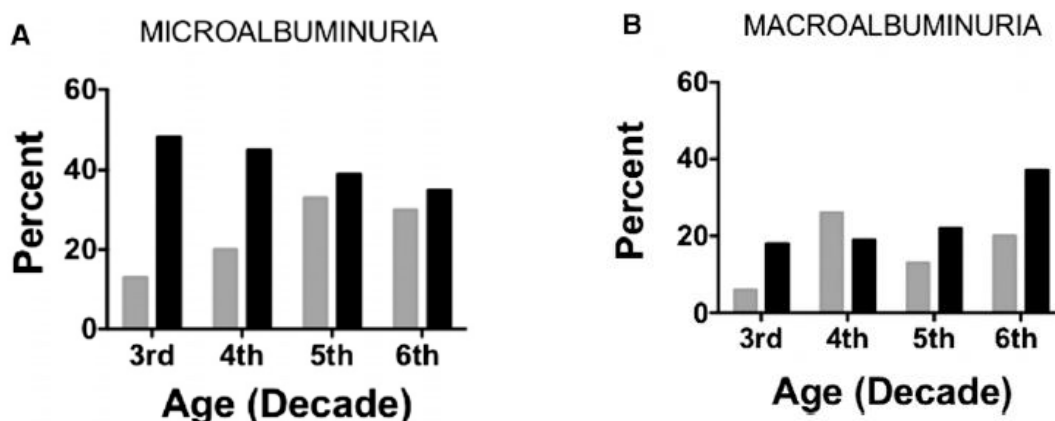


Figura 8. Albuminúria na DRC em doentes com drepanocitose e a sua variação com a idade e genótipo.

A: microalbuminúria; B: macroalbuminúria. HbSS a preto e HbSC a cinzento.

Tanto a micro como a macroalbuminúria apresentam-se em maior percentagem nos doentes com HbSS.²¹

As crianças com MAU estão mais associadas a valores tensionais correspondentes a pré-HTA ou HTA, a valores maiores de cistina C plasmática e, quando comparadas com outras sem MAU, apresentam em regra valores mais baixos de Hb, maior contagem de eritrócitos e volume globular médio mais alto. Estudos recentes mostram também uma associação entre a albuminúria e os marcadores de hemólise, tais como LDH e Hb total. Esta associação com baixos valores de Hb apenas se verificou nos doentes com HbSS e HbS β^0 .^{20,21}

Existe uma pequena percentagem de doentes que tem valores entre os 20 e 30mg de albumina/g de creatinina urinária. No entanto, a sua presença indica, mesmo nestas quantidades diminutas (que não se enquadram na definição de MAU), que pode estar em evolução algum grau de lesão renal e de disfunção glomerular.²⁰

Para além da sua associação com a doença renal, a albuminúria é um importante fator de risco cardiovascular nestes doentes, e que não deve ser esquecido, pois as doenças cardiovasculares são também importantes causas de morbilidade e de mortalidade.²

Outros biomarcadores

Cada vez mais se pretende detetar qualquer lesão antes desta apresentar sintomas e tornar-se irreversível, de forma a atuar o mais precocemente possível e, desta forma, tentar impedir a progressão da doença renal.

Na atualidade, e como abordado anteriormente, é através do *screening* da albuminúria que se avalia a lesão renal precoce no doente com DCF. A presença de albumina na urina aumenta com a idade, está relacionada com a lesão glomerular e ocorre mais frequentemente em doentes homozigóticos para HbS (70% *versus* 40% para os outros genótipos). A albuminúria pode ser útil como biomarcador, embora algo tardio, uma vez que a lesão renal já está presente aquando da sua presença.²²

Várias investigações recentes focaram-se em múltiplos biomarcadores envolvidos na fisiopatologia da ND e na sua associação com a disfunção renal, como uma forma de diagnóstico precoce. Mas os estudos relativos aos biomarcadores que permitem identificar precocemente a disfunção renal na DCF apresentam resultados não consensuais. É uma área de investigação em crescimento, e com necessidade de estudos complementares que venham a permitir a definição de conclusões mais sólidas.

É, portanto, de crucial importância a identificação de biomarcadores mais precoces e mais sensíveis. Apresentam-se alguns dos biomarcadores atualmente em investigação:

TGF- β (*Transforming growth factor β*): citocina pró-fibrinogénica que tem um papel importante na DRC. Os estudos que compararam os níveis de TGF- β com outras variáveis concluíram que apresenta uma correlação negativa com os valores de Hb (uma vez que a hipóxia provocada pela anemia é um dos fatores responsáveis pela lesão renal e pela sua progressão) e uma correlação positiva com a presença de proteínas na urina, constituindo um bom marcador de lesão renal precoce. Numa investigação onde se bloqueou a atividade do TGF- β , demonstrou-se que não havia progressão da doença renal, sendo os seus inibidores um bom alvo terapêutico na prevenção da DRC.^{5,23}

β 2-microglobulina: pequeno péptido que, quando aumentado na urina, é indicador de distúrbios da capacidade de reabsorção dos túbulos proximais. Estudos concluíram que, apesar de os seus valores estarem normais na maioria das crianças, a sua relação com a creatinina urinária era superior aos valores normais em alguns doentes. Assim, a presença concomitante de noctúria nos doentes com aumento do rácio β 2-microglobulina/creatinina urinária poderá indicar que já existe disfunção tubular.²⁴

Endotelina-1: vasoconstritor potente, dez vezes mais ativo no tecido renal, muito sensível à isquémia renal e libertada em circunstâncias de hipóxia. A sua concentração está aumentada no doente drepanocítico, principalmente na idade adulta, e está correlacionada com defeitos na capacidade de concentração urinária e com a presença de albuminúria.²⁴

RBP (*Retinol binding protein*): polipéptido filtrado no glomérulo e reabsorvido e destruído nas células do túbulo proximal. São muito poucos os estudos que avaliaram o seu comportamento na nefropatia, mas concluiu-se que o seu aumento na urina ocorre numa fase tardia de envolvimento renal, pelo que, embora ser útil na monitorização da doença renal já existente, não constitui um bom marcador de diagnóstico precoce.²⁴

LDH (*Lactate dehydrogenase*): é uma enzima presente na maioria das células, libertada para o plasma quando há lesão e destruição celular. Apesar de estar presente em vários tipos de células, demonstrou-se que a LDH é um bom marcador de hemólise intravascular, tornando-se útil na deteção de crises vaso-oclusivas (CVO), onde a hemólise é essencialmente intravascular. O rim responde à hipóxia excretando LDH na urina, sendo por isso uma enzima que se relaciona mais com a fase aguda da doença e não com a fase crónica. Investigações em crianças mostraram também que a elevação da LDH está relacionada com o aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) devido à anemia provocada pela hemólise. No entanto, é preciso ter em conta que uma das limitações destes estudos é o facto de a LDH poder estar aumentada em diversas outras situações, pelo que em doentes com múltiplas comorbilidades a sua interpretação torna-se duvidosa e pouco útil.²⁵

NAG (N-acetyl-b-d-glucosaminidase): enzima lisossomal expressa no epitélio dos túbulos proximais, libertada para a urina quando há lesão destas células. Alguns estudos demonstraram um aumento da NAG que acompanha o aumento da albuminúria, sugerindo uma lesão concomitante dos túbulos proximais que levam a um aumento da sua libertação.²²

KIM-1 (*Kidney injury molecule-1*): proteína transmembranosa presente nas células tubulares proximais, expressa apenas em áreas fibróticas devido a lesão renal e, portanto, normal em rins sem lesão. A sua concentração aumenta após isquémia e toxicidade renal. Apesar de estar aumentado em diversas patologias renais (glomerulonefrites, HTA, ...), o seu aumento não tinha sido relacionado com a presença de proteinúria nessas doenças, o que foi estudado em doentes com DCF, que revelaram uma correlação positiva com o aumento da albuminúria. Tudo indica que venha a ser um promissor biomarcador de ND.²²

NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*): proteína presente nos neutrófilos, encontrada em grandes quantidades no sangue e pouco relevante na urina (por estar presente em baixas concentrações nas células do epitélio dos túbulos renais). É uma das primeiras moléculas com expressão elevada na ansa de Henle e nos dutos coletores após isquemia ou toxicidade renal aguda, com o consequente aumento da sua concentração urinária. Contudo, uma vez que na DCF a função dos túbulos proximais está aumentada, existe maior reabsorção desta molécula, apresentando-se na urina com valores inferiores aos reais. Assim, esta molécula torna-se útil na exclusão de outras formas de DRC que cursam com aumento da NGAL na urina, ao contrário da drepanocitose que tem os seus valores caracteristicamente baixos.²²

L-FABP (*Liver-type fatty acid binding protein*): expresso no citoplasma das células dos túbulos proximais, tem um papel antioxidante, sendo teoricamente previsível um aumento da sua concentração nas situações de lesão renal. Esperava-se assim que os seus valores estivessem elevados na drepanocitose devido ao estado oxidativo constante verificado nesta doença. No entanto, os estudos mostraram que os seus níveis diminuem à medida que a albuminúria e a idade aumentam, não sendo um marcador importante para avaliação da lesão renal.²²

sFLT-1 (*soluble FMS-like tyrosine kinase-1*): membro da família do recetor VEGF. Tem efeitos anti-angiogénicos. Está elevado na DCF por aumento da sua expressão pelas células endoteliais e musculares vasculares, monócitos e células do túbulo contornado proximal. É um antagonista do VEGF e o seu aumento potencia uma insuficiente angiogénese. Pode também contribuir para o desenvolvimento de albuminúria por promover a disfunção endotelial, sendo por isso um possível marcador de lesão glomerular. Estudos concluíram ainda que os monócitos periféricos podem ser outra fonte para o aumento da produção de sFLT-1 uma vez que se encontram elevados em doentes com microalbuminúria.²⁶

Em síntese, alguns destes biomarcadores – nomeadamente o TGF- β , a β 2-microglobulina, a Endotelina-1, o NAG e o KIM-1 – apresentam resultados promissores no diagnóstico precoce de disfunção renal. É, todavia, importante realçar que a maioria dos estudos concluíram que a sua utilidade na DCF é maior a partir da adolescência.

Hematúria

A hematúria – microscópica ou macroscópica, assintomática ou dolorosa – associada ou não a dor abdominal/lombar, é uma das manifestações renais mais comuns na DCF. É mais comum nos doentes com genótipo HbSC, mas também ocorre nos heterozigóticos. Pode ocorrer em qualquer idade. As CVO e a NP são as duas causas mais comuns de macrohematúria, que ocorre também no CMR.²⁷

A hematúria isolada é geralmente explicada por fenómenos de falciformização medular, associados a obstrução vascular, congestão medular e extravasamento de eritrócitos. Na maioria dos doentes com DCF, a hemorragia renal é tipicamente autolimitada e unilateral, com predomínio do lado esquerdo devido ao maior comprimento da veia renal esquerda que fica comprimida entre a aorta e a artéria mesentérica superior (fenómeno *nutcracker*), o que, aumentando a pressão sanguínea e provocando anóxia na medula renal, favorece o processo de falciformização dos eritrócitos.¹²

Na NP, os enfartes renais – totais ou segmentares – podem manifestar-se, além de hematúria, por obstrução do trato urinário, dor abdominal, náuseas, vômitos, febre e HTA. Embora pouco frequente, a emissão de coágulos pela urina pode ser observada nesta entidade, cujo diagnóstico decorre da realização de tomografia axial computadorizada. Todavia, parece certo que a NP é uma complicação subdiagnosticada, uma vez que é com frequência assintomática. A infecção parece contribuir para a sua ocorrência.^{2,12}

No CMR, uma neoplasia rara e agressiva que, como foi referido anteriormente, surge quase exclusivamente em jovens (maioritariamente antes dos 20 anos) de raça negra e que predomina no sexo masculino, os sintomas mais comuns são: macrohematúria, dor no flanco, massa abdominal e perda de peso. Ocorre no rim direito em mais de 75% dos casos. A presença de metástases (fígado, pulmão e linfáticos locais) é frequente no momento do diagnóstico.^{1,8}

Poliúria e enurese

O déficit na capacidade de concentração urinária (hipostenúria) – com uma osmolariade urinária máxima aos 10 anos de 400-450mosmol/Kg – leva a poliúria, noctúria e enurese. A poliúria predispõe a criança à desidratação, o que pode desencadear um CVO. Relativamente à enurese noturna, estudos referem que é mais frequente no sexo masculino e que tem uma prevalência de cerca de 50% entre os 5-10 anos e de 9% nos adultos.^{8,28}

Homeostase do potássio, acidose tubular renal e disfunção tubular proximal

A disfunção do túbulo contornado distal observada na ND, resulta numa forma de acidose tubular renal distal, com diminuição da excreção do potássio e da capacidade de acidificação da urina.⁸

A hipercaliémia não está, contudo, presente na maioria dos doentes que têm uma boa função renal, sendo mais provável, como já anteriormente referido, nos casos em que são expostos a fatores que alteram a excreção de potássio, como a desidratação, medicamentos como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), beta-bloqueantes, diuréticos poupadores de potássio), ingestão elevada de potássio.¹³

Apesar da limitação na acidificação da urina, os doentes com DCF não têm em geral acidose metabólica, enquanto a TFG é aceitável e, com também atrás descrito, o problema apenas se torna clinicamente detetável perante um fator que o potencie, como ingestão de ácido, desidratação ou rabdomiólise.⁸

A função do túbulo proximal está anormalmente elevada na ND, manifestando-se principalmente por hiperfosfatémia, e por aumento da depuração de creatinina e de ureia.²

Hipertensão arterial

A HTA não foi considerada, durante muito tempo, um problema relevante nas crianças com DCF. Os estudos mais antigos mostravam até a existência de tensões sistólicas e diastólicas mais baixas quando comparadas com crianças saudáveis da mesma idade.²

Esse paradigma está a mudar. Um estudo realizado no Hospital Pediátrico de Akron (EUA), revelou que 17% da população estudada tinha pressão arterial elevada (pré-HTA ou HTA).²⁹

Um outro estudo, muito recente, baseado na medição de TA em ambulatório, demonstrou uma prevalência de 44% de HTA em crianças com DCF, sugerindo que a prevalência de HTA “mascarada” pode ser maior em idade pediátrica do que geralmente é admitido.³⁰

Apesar de se verificar nestas crianças aumento da TA, os estudos não conseguiram demonstrar uma correlação entre a TFG e a HTA na população avaliada, e sugerem que esta falta de correlação pode estar relacionada com o número reduzido de doentes com DRC, admitindo que a HTA pode estar presente mesmo na ausência de disfunção renal evidente.²⁹

Infeção urinária

A criança com DCF é imunodeprimida, em resultado da autoesplenectomia e da subsequente deficiência da opsonização. É, portanto, mais predisposta à infeção por organismos capsulados.⁸

A infeção urinária (IU) é uma das manifestações urinárias da DCF. Parece todavia pouco frequente, exceto na gravidez. A NP pode constituir um fator predisponente para IU, a qual, de acordo com Scheinman, pode contribuir para a ocorrência de NP. Por outro lado, a exemplo de qualquer outro tipo de infeção, a IU pode desencadear uma CVO.⁸

A apresentação clínica da IU na criança com DCF não tem particularidades distintivas da restante população pediátrica. É, portanto, muito importante ter em consideração, para um diagnóstico correto e atempado, que na criança mais pequena a tradução clínica pode ser inespecífica, sem a disúria, urgência e poliaquiúria identificadas noutros grupos etários.⁸

Lesão renal aguda

Na DCF, para além da deterioração progressiva da função renal que conduz em alguns casos a IRC, pode ocorrer lesão renal aguda (LRA), uma condição que não é tão bem conhecida quanto a DRC, relativamente pouco frequente (<5%) e que parece ocorrer maioritariamente em doentes com STA e hipertensão pulmonar com disfunção do ventrículo direito.³¹

A LRA pode ser definida segundo os critérios AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e estratificada em três estadios (1, 2 e 3), de acordo com a gravidade percentual da subida da creatinina sérica (estadio 1: ≥ 150 –200% do valor basal; estadio 2: >200 –300%; estadio 3: $>300\%$).³²

A LRA pode ocorrer a nível pré-renal, renal (intrínseco) ou pós-renal. Devido à diminuição da capacidade de concentração urinária, fenómeno abordado anteriormente, existe uma maior predisposição ao desenvolvimento de lesão aguda pré-renal, por diminuição do volume intravascular. As causas que podem levar a lesão renal intrínseca são variadas e incluem infeção, sépsis, rabdomiólise, trombose da veia renal, nefrotoxicidade medicamentosa (AINE) e síndrome hepatorenal. A obstrução do trato urinário, devida a trombos e a NP, pode ser responsável por lesão pós-renal.⁸

A LRA pode apresentar-se com síndrome nefrítico agudo, por exemplo em casos de glomerulonefrite membranoproliferativa secundária a hepatite C no doente politransfundido.²⁷

Doença renal crónica / Insuficiência renal crónica

Segundo o KDOQI (*National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative's*), a IRC classifica-se da seguinte forma: ligeira (TGF 60-89mL/min/1.73m²), moderada (TGF 30-59mL/min/1.73m²), grave (TGF 15-29mL/min/1.73m²), terminal (TGF <15mL/min/1.73m²).³³

Como analisado anteriormente, os doentes com DCF apresentam desde muito cedo hiperfiltração glomerular com aumento da TFG, que normaliza no adulto jovem e diminui progressivamente à medida que a idade avança, em resultado do progressivo declínio na função renal, observado em muitos doentes com DCF e que se acompanha, quase sempre, de agravamento dos níveis de proteinúria.²

A instalação e o agravamento da proteinúria – mesmo nos casos em que atinge patamares de proteinúria dita nefrótica – é gradual, sem o desencadeamento súbito e violento verificado noutros síndromas nefróticos (SN) idiopáticos, como no SN por lesões mínimas e no tipo GSF.²⁷

A evolução para IRC é normalmente precedida de eritropoiese ineficaz com descida de Hb, de agravamento da proteinúria – com ou sem SN –, de HTA e de hematúria microscópica.¹

A DRC evolutiva para IRC pode ainda manifestar-se através de distúrbios eletrolíticos (cálcio e fósforo) e endocrinológicos (hormona paratiróide e vitamina D), anemia e osteodistrofia.²

Relativamente à anemia – multifatorial – nos doentes com DCF e DRC, é muito curioso que os valores de eritropoietina (EPO) apesar de elevados, não são em regra tão altos quanto o esperado para o grau de anemia. Esta ocorrência deve-se ao facto de a HbS ter menos afinidade para o oxigénio, libertando-o facilmente aos tecidos e suprimindo a libertação de EPO. Com a diminuição da função renal esta subprodução de EPO torna-se mais problemática.²

Os doentes com DCF podem, ainda que excecionalmente, evoluir para DRC/IRC na sequência de entidades diferentes da ND, nomeadamente as glomerulopatias crónicas secundárias ao lúpus eritematoso sistémico, infeções víricas (hepatite e VIH), toxicod dependência de drogas intravenosas como a cocaína e a heroína.¹

Terapêutica

A discussão de alguns aspetos de enorme importância na prevenção e na terapêutica do doente com DCF ultrapassa claramente o âmbito deste trabalho e não será aqui desenvolvida. Assim, não serão abordadas algumas questões concretas: analgesia na CVO, antibioticoterapia na infeção, política transfusional, terapêutica quelante de ferro, tratamento do STA, do sequestro esplênico, do priapismo e do AVC, transplante medular. Manifestações clínicas da ND como a enurese, ou complicações como a NP também não serão analisadas numa perspetiva terapêutica. A terapêutica da DRC não será aqui detalhadamente apresentada, nomeadamente a intervenção nos aspetos nutricionais, a abordagem dos distúrbios do metabolismo fosfocálcico, as indicações para administração de EPO, o recurso às terapêuticas de substituição – diálise e transplante renal – na IRC terminal. Focar-se-à então a atenção em quatro aspetos específicos da terapêutica do doente com ND: o controle da albuminúria e da HTA – dois fatores particularmente importantes na prevenção da progressão da DRC –, a prescrição de alguns fármacos, e a administração de soros endovenosos.

A hidroxiureia (HU) – autorizada nos EUA apenas para utilização em adultos, mas com aplicação *off-label* na idade pediátrica nos mais diversos países europeus – apresenta resultados positivos na ND, com redução da proteinúria, mas também da hiperfiltração e da falciformização/hemólise (reduzindo a isquémia e a lesão renais), com aumento da libertação renal de NO e com aumento da HbF (o que contribui para uma melhor oxigenação dos tecidos). A dose inicial é de 20mg/Kg/dia, com incrementos de 5mg/kg a cada oito semanas até estabilização na dose máxima tolerada. O estudo BABY HUG – ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, que estudou os efeitos do uso de HU em lactentes (9-18 meses) com DCF – concluiu que a HU apresenta resultados satisfatórios no aumento da capacidade de concentração urinária, mas sem redução da TFG. Outros estudos, muito recentes, revelaram que para crianças com menos de três anos, a HU não altera os valores de TFG e da albuminúria; no entanto, em crianças entre os 4 e 7 anos, mostrou diminuir significativamente a TFG, sendo cada vez mais eficaz à medida que a idade aumenta e, em doentes com mais de 18 anos, de acordo com a investigação de Laurin *et al.*, está claramente documentada a menor prevalência de albuminúria no doente tratado com HU (34.7 *versus* 55.4%; P=0.01), numa associação independente de outras potenciais variáveis condicionantes da proteinúria como a idade, utilização de IECA, HTA ou antecedentes de STA.^{34,35}

Vários estudos compararam o uso de IECA (enalapril e captopril) com placebo no tratamento da albuminúria. Os resultados, embora não consensuais, mostram uma redução significativa da proteinúria com o uso de enalapril ou captopril, e que pode atingir mais de 50%. No entanto, algumas destas investigações foram apenas realizadas em adultos tratados concomitantemente com HU, podendo esta ter alguma influência nos resultados. Não existe atualmente nenhum estudo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo, que avalie os efeitos do uso de IECA em crianças. Os antagonistas dos recetores de aldosterona (ARA) têm sido também utilizados, sobretudo no adulto, com o propósito de reduzir a proteinúria na ND, independentemente do valor de pressão arterial.^{2,27}

Os valores alvo de pressão arterial não foram ainda definidos na ND, mas serão previsivelmente semelhantes aos indicados para as outras formas de DRC. Pelo efeito atrás enunciado na redução da albuminúria, os IECA (ou os ARA) são fármacos de primeira linha na terapêutica da HTA no DCF. Quando estes fármacos se revelam ineficazes em regime de monoterapia para a obtenção dos valores tensionais desejados, um segundo medicamento terá de ser contemplado, devendo evitar-se o recurso a diuréticos, pela redução do volume intravascular e maior risco de falciformização. Curiosa, e paradoxalmente, os diuréticos (tiazidas ou furosemida) podem estar indicados em casos de hematúria por NP (associadamente ao repouso, hidratação, analgesia e, em alguns casos, administração de ácido aminocapróico e transfusão de concentrado eritrocitário).^{12,27}

Os IECA e, em muito menor grau na idade pediátrica os ARA, são, portanto, fármacos frequentemente usados no controle da proteinúria e da HTA no doente com DCF e ND. Importa ter em atenção que nestes doentes se torna especialmente apropriada a monitorização regular da creatinina e do potássio séricos, em particular nos estados de desidratação e nas CVO com ingesta por vezes muito elevada de AINE.¹

Decorre investigação humana com vista à possível utilização, num futuro próximo, de drogas com ação em aspetos-chave da complexa fisiopatologia da ND. É o caso de um estudo (fase 3), no qual o Rivipansel (*pan-selectin inhibitor*) demonstrou uma redução de 28% na duração dos eventos vaso-oclusivos e uma redução cumulativa de 83% na utilização de opióides.³⁶ Resultados muito promissores na redução da CVO em crianças têm sido obtidos com a utilização experimental do copolímero Vepoloxamer. O GBT440, um agente experimental que se liga reversivelmente à α -globina e aumenta a afinidade da Hb para o oxigénio, tem-se revelado eficaz na redução da hemólise, melhoria da anemia e redução significativa no número de drepanócitos circulantes no sangue periférico.⁶

Um aspeto interessante, mas relativamente pouco discutido na prática clínica, tem a ver com a escolha da composição dos soros administrados nos doentes com DCF, nomeadamente na CVO e nas situações de desidratação. A reposição de fluidos é um dos pilares terapêuticos da CVO (com ou sem infeção associada), situação em que podem ocorrer perdas insensíveis (febre), diminuição do aporte de líquidos e poliúria, todas elas favorecedoras de aumento da viscosidade sanguínea e risco de falciformização.

Em 1971, Addae *et al.* publicaram um trabalho que mostrou que doentes com DCF tinham maior volume de excreção de urina ao longo das 24 horas, mas menor excreção de sódio.³⁷ No início deste século, um estudo realizado em idade pediátrica não demonstrou diferença na fração de excreção urinária de sódio entre os doentes com DCF e um grupo controlo.³⁸ Em 1963, foi publicado o primeiro trabalho que, *in vitro*, revelou o aumento da falciformização celular na presença de soluções hipertónicas.³⁹ E, dez anos mais tarde, Guy *et al.* demonstraram que a forma e o grau de deformação das células falciformes estava muito dependente da osmolaridade do meio.⁴⁰ Em 1980, num trabalho publicado no New England Journal of Medicine sugeriu-se a hiponatremia induzida como forma de prevenção das crises vaso-oclusivas.⁴¹ No ano passado, um estudo constatou que os doentes com menos crises vaso-oclusivas apresentavam valores de natremia mais baixos.⁴²

Este conjunto de seis artigos abre pistas importantes para a resposta à pergunta: “Que soro para administração endovenosa escolher na DCF?”.

Glassberg, em 2011, a partir de estudos *in vitro* e *in vivo* defendeu que a descida da osmolaridade sérica, com a utilização de líquidos hipotónicos, pode reduzir o processo de falciformização, pelo que, exceto em situações pontuais, a escolha de um soro dextrosado a 5% com solução salina a 0.45% está indicada nas complicações da DCF.⁴³

Em 2015, foi publicada na Cochrane Library, uma revisão sistemática “Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease” que, pela inexistência de estudos randomizados, não foi totalmente conclusiva.⁴⁴

Na última atualização ao tema (2016) efetuada pela UpToDate, defende-se que em caso de necessidade de fluidoterapia, se o doente está euvolémico, é recomendável a administração de um soro salino a 1/4 ou 1/2, com ou sem glucose.⁴⁵

Prognóstico

Cerca de 4% dos doentes com DCF evoluem para IRC. Os fatores que parecem mais preditivos de IRC nos adultos com HbSS incluem: HTA, proteinúria, anemia grave, hematúria e dose cumulativa de AINE.² Tal como em relação a outras complicações da DCF, a ND é mais frequente e mais grave nos genótipos SS e S β^0 , sendo o prognóstico também influenciado, como já atrás referido, por dois outros fatores genéticos – a Hb fetal e o genótipo da α -globina. O padrão histológico (GSF *versus* GMP) identificado na sequência de biópsia renal (indicada nos casos de proteinúria significativa) não parece ter qualquer valor prognóstico preditivo de falência renal.^{2,6}

A incidência de IRC terminal na ND é baixa em idade pediátrica. A base de dados da United States Renal Data Survey refere que, entre 2003 e 2012, nos EUA apenas 0.2 % da IRC terminal pediátrica foi atribuída à DCF. Todavia, a melhoria gradual da sobrevida do doente com DCF deverá conduzir a uma maior incidência de IRC.²

A sobrevida dos doentes com DCF é menor que na população em geral, mas tem vindo a melhorar nos países com melhores condições de assistência médica, em resultado de diversos fatores: diagnóstico pré-natal, avanços na imunização, prescrição – profilática e terapêutica – de antibióticos, utilização de HU e mais adequada prevenção e terapêutica das complicações, onde se incluem as relativas à ND. Nos nossos dias, cerca de 95% das crianças com DCF chega à idade adulta nos EUA. A esperança global média de vida é de 58 anos. As causas mais frequentes de morte – por ordem decrescente – são: cardíaca, respiratória, renal, infecciosa, neurológica, gastrointestinal e hepatobiliar.^{6,45}

Nos países onde não é possível recorrer às terapêuticas de substituição – diálise ou transplante renal – como por exemplo nos países africanos, onde existe maior prevalência desta doença, os doentes acabam por morrer ainda relativamente jovens devido às complicações renais.⁸ Os doentes com ND e IRC terminal que iniciaram diálise têm maior mortalidade em idades mais precoces e com períodos mais curtos daquela modalidade terapêutica, que os doentes em hemodiálise por IRC de outras etiologias. Ainda que o número de transplantados renais não seja muito elevado, os resultados parecem revelar que a transplantação renal é uma opção válida no doente com DCF em IRC terminal.²

O prognóstico do CMR é mau, com sobrevida inferior a um ano na maioria, pela presença frequente de metástases no momento do diagnóstico e pela ineficácia da quimioterapia e da radioterapia.¹

Agradecimento

A realização deste trabalho final de mestrado contou com importantes apoios e incentivos e aos quais estarei eternamente grata.

Agradeço ao Dr. Paulo Calhau por ter aceite este desafio, por toda a sua disponibilidade e dedicação, pelo saber que transmitiu, pelas suas opiniões e críticas e pela total colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da conceção, elaboração e revisão deste trabalho. O seu valioso contributo foi, sem dúvida, essencial para o resultado final deste texto.

Agradeço ainda à minha família e amigos mais próximos, especialmente aos meus pais, por serem modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência e por me ajudarem a superar todos os obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo.

Bibliografia

- 1** Becker A.M. (2011) Sick cell nephropathy: challenging the conventional wisdom. *Pediatr Nephrol* 26:2099-2109
- 2** Piccone C, and Dell D. Sick Cell Nephropathy. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, and Goldstein SL. *Pediatric Nephrology* 7th Ed. Vol. 2 Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016:1523
- 3** Rees D.C., Williams T.N., and Gladwin M.T. (2010) Sick-cell disease. *Lancet* 376:2018-2031
- 4** Maakaron J.E. (2016) Sick cell anemia. Medscape. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/205926-overview>
- 5** Mohtat D., Thomas R., Du Z., Boakye Y., Moulton T., Driscoll C., and Woroniecki R. (2011) Urinary transforming growth factor beta-1 as a marker of renal dysfunction in sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 26:275-280
- 6** Azar S., and Wong E. (2017) Sick cell disease: a brief update. *Med Clin North Am* 101:375-393
- 7** DeBaun MR, Frei-Jones MJ, and Vichinsky EP. Sick Cell Disease. In Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, and Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2236
- 8** Lerma E.V. (2016) Renal manifestations of sickle cell disease. UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/renal-manifestations-of-sickle-cell-disease>
- 9** Powars D.R., Chan L.S., Hiti A., Ramicone E., and Johnson C. (2005) Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)* 84:363-376
- 10** Piel F.B., Hay S.I., Gupta S., Weatherall D.J., and Williams T.N. (2013) Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med* 10:e1001484
- 11** Aygun B., Mortier N.A., Smeltzer M.P., Hankins J.S, and Ware R.E. (2011) Glomerular hyperfiltration and albuminuria in children with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 26:1285-1290
- 12** Scheinman J.I. (2009) Sick cell disease and the kidney. *Nat Clin Pract Nephrol* 5:78-88
- 13** Silva Junior G.B., Vieira A.P., Couto Bem A.X., Alves M.P., Meneses G.C., Martins A.M., Sanches T.R., Andrade L.C., Seguro A.C., Libório A.B., and Daher E.F. (2013) Renal tubular dysfunction in sickle cell disease. *Kidney Blood Press Res* 38:1-10

- 14** Badr M., El Koumi M.A., Ali Y.F., El-Morshedy S., Almonem N.A., Hassan T., El Rahman R.A., and Afify M. (2013) Renal tubular dysfunction in children with sickle cell haemoglobinopathy. *Nephrology (Carlton)* 18:299-303
- 15** Maigne G., Ferlicot S., Galacteros F., Belenfant X., Ulinski T., Niaudet P., Ronco P., Godeau B., Durrbach A., Sahali S., Lang P., Lambotte O., and Audard V. (2010) Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)* 89:18-27
- 16** Smith N.E., Deyrup A.T., Mariño-Enriquez A., Fletcher J.A., Bridge J.A., Illei P.B., Netto G.J., and Argani P. (2014) VCL-ALK renal cell carcinoma in children with sickle-cell trait: the eighth sickle-cell nephropathy? *Am J Surg Pathol* 38:858-863
- 17** Haymann J.P., Stankovic K., Levy P., Avellino V., Tharaux P.L., Letavernier E., Grateau G., Baud L., Girot R., and Lionnet F. (2010) Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:756-761
- 18** Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M.Jr., and Spitzer A. (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259-263
- 19** Asnani M.R., Lynch O., and Reid M.E. (2013) Determining glomerular filtration rate in homozygous sickle cell disease: utility of serum creatinine based estimating equations. *PLoS One* 8:e69922
- 20** McPherson Y.M., Jabbar S.F., Osunkwo I., Clement L., Lane P.A., Eckman J.R., and Guasch A. (2011) Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2628-2633
- 21** Drawz P., Ayyappan S., Nouraie M., Saraf S., Gordeuk V., Hostetter T., Gladwin M.T., and Little J. (2016) Kidney Disease among Patients with Sickle Cell Disease, Hemoglobin SS and SC. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:207-215
- 22** Sundaram N., Bennett M., Wilhelm J., Kim M.O., Atweh G., Devarajan P., and Malik P. (2011) Biomarkers for early detection of sickle nephropathy. *Am J Hematol* 86:559-566
- 23** Ghobrial E.E., Abdel-Aziz H.A., Kaddah A.M., Mubarak N.A. (2015) Urinary transforming growth factor b-1 as a marker of renal dysfunction in sickle cell disease. *Pediatr Neonatol* Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.05.001>
- 24** Unal S., Kotan C., Delibas A., and Oztas Y. (2015) Cystatin C, Beta 2 microglobulin, N-acetyl-beta-d-glucosaminidase, retinol-binding protein, and endothelin 1 levels in the evaluation of sickle cell disease nephropathy. *Pediatric Hematology and Oncology* 32:250-257

- 25** Alzahri M.S., Mousa S.A., Almomen A.M., Hasanato R.M., Polimeni J.M., and Racz M.J. (2015) Lactate Dehydrogenase as a Biomarker for Early Renal Damage in Patients with Sickle Cell Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 26:1161-1168
- 26** Youssry I., Makar S., Fawzy R., Wilson M., AbdAllah G., Fathy E. and Sawires H. (2015) Novel marker for the detection of sickle cell nephropathy: soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1). *Pediatr Nephrol* 30:2163-2168
- 27** Gargiulo R., Pandya M., Seba A., Haddad R.Y., and Lerma E.V. (2014) Sickle cell nephropathy. *Disease-a-Month Elsevier* 60:494-499
- 28** Eneh C.I., Okafor H.U., Ikefuna A.N., and Uwaezuoke S.N. (2015) Nocturnal enuresis: prevalence and risk factors among school-aged children with sickle-cell anaemia in a South-east Nigerian city. *Ital J Pediatr* 41:66
- 29** Bodas P., Huang A., O'Riordan M.A., Sedor J.R., and Dell K.M. (2013) The prevalence of hypertension and abnormal kidney function in children with sickle cell disease - a cross sectional review. *BMC Nephrol* 14:237
- 30** Mitsnefes M., Flynn J., Cohn S., Samuels J., Blydt-Hansen T., Saland J., Kimball T., Furth S., and Warady B. (2010) Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 21:137-144
- 31** Audard V., Homs S., Habibi A., Galacteros F., Bartolucci P., Godeau B., Renaud B., Levy Y., Grimbert P., Lang P., Brun-Buisson C., Brochard L., Schortgen F., Maitre B., and Mekontso D.A. (2010) Acute kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 25:2524-2529
- 32** Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris B.A., Ronco C., Warnock D.G., and Levin A. (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31
- 33** Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J., Balk E., Lau J., Levin A., Kausz A.T., Eknoyan G., and Levey A.S. (2003) National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 111:1416-1421
- 34** Aygun B., Mortier N.A., Smeltzer M.P., Shulkin B.L, Hankins J.S., and Ware R.E. (2013) Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol* 88:116-119

- 35 Laurin L-P., Nachman P.H., Desai P.C., Ataga K.I., and Derebail V.K. (2013) Hydroxyurea is associated with lower prevalence of albuminuria in adults with sickle cell disease. *Nephrol Dial Transplant* 0: 1-9
- 36 Telen M.J., Wun T., McCavit T.L., De Castro L.M., Krishnamurti L., Lanzkron S., Hsu L.L., Smith W.R., Rhee S., Magnani J.L., and Thackray H. (2015) Randomized phase 2 study of GMI-1070 in SCD: reduction in time to resolution of vaso-occlusive events and decreased opioid use. *Blood* 125:2656-2664
- 37 Addae S., and Konotey-Ahulu F.I. (1971) Lack of diurnal variations in sodium, potassium and osmolal excretion in the sickle cell patient. *Afr J Med Sci* 2:349-359
- 38 Bayazit A.K., Noyan A., Aldudak B., Kiling Y., Sasmaz, Gali E., Anarat R., and Dikmen N. (2002) Renal function in children with sickle cell anemia. *Clin Nephrol* 57:127-130
- 39 Perillie P.E., and H. Epstein F.H. (1963) Sickling phenomenon produced by hypertonic solutions: a possible explanation for the hyposthenuria of sicklemia. *J Clin Invest* 42:570-580
- 40 Guy R.B., Gavrilis P.K., and Rothenberg S.P. (1973) In vitro and in vivo effect of hypotonic saline on the sickling phenomenon. *Am J Med Sci* 266:267-277
- 41 Rosa R.M., Bierer B.E., Thomas R., Stoff J.S., Kruskall M., Robinson S., Bunn H.F., Epstein F.H. (1980) A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle-cell crisis. *N Engl J Med* 303:1138-1143
- 42 Tyagi D.S., Patra P.K., Singh R., Pal J., and Khodiar P.K. (2016) Association of hyponatremia, hypochromia and microcytosis in sickle cell patients from Chhattisgarh: possible interplay determining less severe clinical presentation. *Int J Adv Res* 4:1992-2000
- 43 Glassberg J. (2011) Evidence-based management of sickle cell disease in the emergency department. *Emerg Med Pract* 13:1-20
- 44 Okomo U., and Meremikwu M.M. (2015) Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue DOI: 10.1002/14651858
- 45 Field J.J. (2016) Overview of the management and prognosis of sickle cell disease. UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-sickle-cell-disease>